FACULTE DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1944 N° 36

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 1944

Jean, François HEITZMANN

Né le 27 août 1916, à Vittel (Vosges)

A propos d'un cas de myélose aplasique observé chez l'enfant

Président : M. ROHMER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1944

30

FACULTE DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1944 N° 36

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 1944

Jean, François HEITZMANN

Né le 27 août 1916, à Vittel (Vosges)

A propos d'un cas de myélose aplasique observé chez l'enfant

Président : M. ROHMER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—

1944

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Faculté de Médecine de Strasbourg

Doyen	MM. A. FORSTER.
Assesseur	P. ROHMER.

PROFESSEURS TITULAIRES

Clinique médicale B	MM. AMBARD.
Embryologie et tératologie	ANCEL.
Clinique neurologique	BARRE.
Histologie	N...
Clinique O. R. L.	N...
Anatomie	FORSTER.
Thérapeutique chirurgicale	FONTAINE.
Chimie biologique	N...
Hygiène et bactériologie	OBERLING.
Clinique dermatologique	PAUTRIER.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB.
Clinique d'obstétrique	KELLER.
Clinique infantile	ROHMER.
Physiologie	N...
Pharmacologie et médecine expérimentale	SCHWARTZ.
Médecine légale et médecine sociale	SIMONIN.
Hydrologie et climatologie	VAUCHER.
Physique biologique	VLES.
Clinique chirurgicale B	WEISS A.
Clinique médicale A	N...
Anatomie pathologique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie	MM. ARON.
Anatomie	BELLOCQ.
Anatomie pathologique	GERY.
Clinique médicale A	HANNS.
Clinique psychiatrique	GELMA.

CHARGES DE COURS ET AGREGES

MM. CALLOT	MM. WAITZ	MM. BARTHELME
KAYSER	WOLFF	WARTER
ROMEY	KLEIN	THIVOLLE
TULASNE	SACREZ	P. MEYER
Mlle ACHARD	GINGLINGER	E. FORSTER

CHARGES D'UN COURS COMPLEMENTAIRE

M. RŒDERER

PROFESSEURS HONORAIRES

M. STOLZ	M. CHAVIGNY	M. LERICHE
M. BOUIN	M. WEIL	M. SCHAEFFER
M. REEB.		

AGREGES LIBRES

M. SIMON M. KREISS

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROHMER

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter de présider cette thèse.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur HUREZ

Médecin à l'Hôpital Saint-Joseph

Qui m'a inspiré cette thèse.
Expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur SACREZ

Professeur agrégé

Qui a eu la bienveillance de me prodiguer ses conseils dans la rédaction de ce travail.
Expression de ma gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

A Monsieur le Docteur HEUYER

Médecin des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur HUC

Chirurgien à l'Hôpital Saint-Joseph

A Monsieur le Docteur SEMELAIGNE

Médecin à l'Hôpital Saint-Joseph

A MON JURY DE THESE

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le service de M. le docteur HEUYER, à l'Hôpital des Enfants-Malades, un cas d'anémie particulier ne répondant pas aux anémies que l'on a l'habitude de rencontrer chez l'enfant. L'étude de notre malade ne nous a pas permis de poser un diagnostic certain, l'absence de biopsie et d'autopsie nous ont empêché d'approfondir le cas autant que nous l'aurions désiré. Mais l'existence dans la littérature de cas semblables, nous permet de discuter s'il y a lieu de classer notre observation avec celles décrites en 1927 par FANCONI sous le nom « d'anémie infantile familiale perniciosiforme », en 1929 par UEHLINGER et en 1938 par Prosper-Emile WEIL sous le nom de myélose aplasique infantile familiale avec atrophie testiculaire. Contribution à l'étude de FANCONI.

Nous commençons donc à relater notre observation et nous discuterons ensuite la place que l'affection présentée par notre malade doit occuper, provisoirement tout au moins.

ment sa classe depuis l'âge de sept ans et dont le niveau mental mesuré au test de Binet-Simon est supérieur à son âge.

A huit ans se situe une série de maladies infectieuses.

En avril 1942, pneumonie ;

En mai 1942, coqueluche ;

En juin 1942, fièvre aphteuse.

et à la suite de ces maladies successives et rapprochées la pâleur s'accentue, l'enfant est très asthénié et le 24 octobre 1942 une numération globulaire donne les résultats suivants :

G. R. 2.200.000 ; G. B. 3.400 ; Polynucléaires 42 % ; Mononucléaires 58 %.

Un traitement par hépatothérapie et acides aminés semble améliorer l'état général mais n'apporte aucune amélioration hématique, ainsi que le montrent les numérations faites en janvier et en mars 1943.

Le 15 janvier 43 : G. R. 2.100.000 ; H*b* 35 % ; V. G. 1,1 ; G. B. 3.800 ; Poly 28 % ; Mono 72 %. Anisocytose et anisochromie.

Le 9 mars 43 : G. R. 2.046.000 ; G. B. 3.600.000 ; Poly neutro 31 % ; Eosino 1 % ; Lympho 62 % ; Grand mono 1 % ; moyen mono 5 %. Anisocytose assez nette.

C'est à cette époque en mars 1943 que l'enfant fait presque simultanément une rougeole, puis une scarlatine compliquée de néphrite.

Le 17 avril l'analyse d'urine révèle 0,60 gr. 0/00 d'albumine avec densité urinaire à 1.024.

Le 20 avril albumine urinaire 1 gr. 0/00, présence de quelques cellules épithéliales, pas d'hématies, cristaux d'acide urique et d'urate acide de sodium.

Le 1er mai 1943 albumine 0,70 gr. Densité 1012.

L'état général devient extrêmement précaire, l'asthénie est extrême, la fièvre est continue oscillante entre 38° et 38° 5 et la pâleur s'accentue considérablement.

Lorsqu'il est vu par le docteur Hurez le 6 mai 1943 son aspect est celui d'un moribond. Il est livide, adynamique à l'extrême. On note du purpura, des hémorragies nasales et gingivales, un cœur très rapide avec pouls presque incomptable. La rate est perceptible sous les fauses côtes, donc paraît augmentée mais de façon très modérée ; le foie n'est pas gros. Aucune adénopathie. Râles congestifs au niveau des deux bases pulmonaires.

Poids 15 kg. 550 ; Taille 1 m. 13 ; Tension artérielle 8-4,5.

L'enfant est amené absolument mourant à l'Hôpital des Enfants-Malades le 7 mai 1943. Une numération globulaire faite à ce jour donne :

G. R. 690.000 ; G. B. 3.300 (10 % de polynucléaires) ; H*b* 20 % ; V. G. 1,4 ; plaquettes 63.000.

Une ponction sternale est pratiquée le 8 mai par M. Lamy et le myélogramme montre une moëlle très aplasique extrêmement pauvre ; il s'agit d'une des réactions médullaires les plus indigentes qu'on puisse voir.

Poly neutro	19
Lympho	47
Plasmocytes	7
Myélo. neutro	12
Méta myélo neutro	6
Poly éosino	1
Monocytes	2
Myéloblastes	1
Myélo éosino	2
Erythroblastes	6

Numération le 9 mai 1943 : G. R. 699.000 ; G. R. 3.300 ; H*b* 20 % ; V. G. 1,4 ; Poly neutro 11 ; Moyen mono 44; lympho 41 ; Grand mono 1 ; Monocytes 2 ; méta-myélo 1.

Pendant le mois de mai 1943 dix transfusions sanguines de 80 à 100 cc. sont pratiquées, au total 700 cc. Le sang du donneur est d'un groupe identique à celui de l'enfant qui est du groupe II. Les transfusions sont faites tous les deux ou trois jours. On donne en plus une ampoule d'hépatrol tous les jours pendant quinze jours de suite et 0,50 gr. de Laroscorbine.

Les analyses sanguines montrent une amélioration au fur et à mesure que l'on poursuit la thérapeutique.

Le 10 mai 43 : G. R. 1.710.000 ; G. B. 3.000 ; H*b* 35 % ; V. G. 1 ; Poly neutro 27 ; Moyen mono 7 ; Lympho 61 ; Monocytes 3 ; Lymphoblaste 1 ; Myélocyte 1.

Le 14 mai 1943 : G. R. 2.900.000 ; G. B. 5.500 ; H*b* 75 % ; V. G. 1,2 ; Poly neutro 38 ; Grand mono 2 ; Moyen mono 12 ; Lympho 36 ; Monocytes 10 ; Lymphoblaste 1 ; Myélocyte 1.

Le 17 mai 43 : G. R. 2.475.000 ; G. B. 1.500 ; Poly neutro 25 % ; Eosino 1 ; Moyen mono 35 ; Grand mono 1 ; Lympho 30 ; Monocytes 7 ; Lymphoblaste 1.

Le 20 mai 43 ; G. R. 2.550.000 ; G. B. 6.500 ; H*b* 65 % ; V. G. 1,27 ; Poly neutro 27 ; éosino 2 ; moyen mono 39 ; Lympho 23 ; Monocytes 8.

Le 24 mai : G. R. 2.300.000 ; G. B. 2.000 ; H*b* 60 % ; V. G. 1,3 ; Poly neutro 23 ; Lympho 24 ; Moyen Mono 37 ; Monocytes 13 ; Plasmocytes 2 ; Leucoblaste 1 ; myélo neutro 1 ; Erythroblastes 2.

Le 29 mai : G. R. 3.900.000 ; G. B. 9.000 ; H*b* 75 % ; V. G. 1 ; Poly neutro 30 % ; Eosino 2 ; Moyen mono 5 ; Lympho 46 ; Monocytes 17.

Poids 15 kg.

Au cours du mois de mai on a constaté une amélioration rapide de l'état général allant de pair avec les modifications de la formule sanguine. Le 30 mai le petit malade quitte le service très amélioré.

Mais peu après la cessation des transfusions sanguines le chiffre des globules rouges diminue, l'enfant à nouveau redevient pâle, de sorte que son état nécessite une nouvelle admission à l'Hôpital des Enfants-Malades afin de pouvoir pratiquer de nouvelles transfusions. Il y reste pendant deux semaines au cours desquelles on lui fait 5 transfusions de 80 cc. chacune.

Poids à son entrée 16 kg. 700, le 10 juin G. R. 2.665.000 ; G. B. 4.000 ; H*b* 75 % ; V. G. 1,3 ; Poly neutro 19 ; Eosino 1 ; Moyen mono 36 ; Lympho 35 ; Monocytes 9.

Le 24 juin G. R. 2.095.000 ; G. B. 5.500 ; H*b* 55 % ; V. G. 1,3 ; Poly neutro 45 ; Moyen mono 23 et Eosino 2 ; Lympho 17 ; Monocytes 11. Cellules de Türk 1.

Poids 16 kg. 700. Tous les jours on donne 0,50 gr. d'acide ascorbique à l'enfant.

Le 28 juin G. R. 2.460.000 ; G. B. 3.000 ; H*b* 65 % ; V. G. 1,3 ; Poly neutro 43 ; Eosino 1 ; Moyen mono 27 ; Lympho 16 ; Monocytes 19.

Le 29 juin G. R. 2.850.000 ; G. B. 3.500 ; H*b* 75 % ; V. G. 1,3 ; Poly neutro 55 ; Eosino 2 ; Moyen mono 12 ; Lympho 14 ; Monocytes 10 ; Lymphoblaste 1.

Le 30 juin transfusion de 80 cc.

Le 1er juillet G. R. 3.018.750 ; G. B. 3.000 ; H*b* 75 % ; V. G. 1,2 ; Poly neutro 20 ; Eosino 3 ; Moyen mono 9 ; Monocytes 7 ; Lympho 61.

Le 3 juillet G. R. 3.462.000 ; G. B. 3.500 ; H*b* 75 % ; V. G. 1,1 ; Poly neutro 14 ; Eosino 1 ; Moyen mono 7 ; Monocytes 7 ; Lympho 72.

Après ces transfusions l'enfant quitte l'Hôpital nettement amélioré et va vivre dans sa famille.

Le 7 juillet G. R. 3.018.750 ; G. B. 3.000 ; H*b* 75 % ; V. G. 1,2 ; Poly neutro 20 ; Eosino 3 ; Moyen mono 9 ; Monocytes 7 ; Lympho 61.

Le 12 août G. R. 1.530.000 ; G. B. 2.400 ; H*b* 65 % ; V. G. 2,1 ; Poly neutro 27 % ; Monocytes 11 ; Lympho 54.

Une ponction sternale faite en juillet 1943 à la Faculté de Médecine de Paris donne les résultats suivants :

PREMIÈRE MOELLE

Myélo	8,5
Mono	33
Méta myélo	1
Plasmocytes	0,5
Proérythroblastes	2,5

Lympho	30
Monocytes	1,5
Myéloblastes	6
Lymphoblastes	0,5
Normoblastes	7

DEUXIÈME MOELLE

Poly neutro	7
Polyéosino	0,5
Myéloneutro	4,5
Eosino	1
Lymphoblastes	7,5
Cellules souches	1,5
Mono histo	5,5
Myéloblastes	15,5
Lympho	3,5
Mono	26
Monocytes	2
Normoblastes	12
Er. polychromatophiles	6,5
Er. basophiles	3
Proérythroblastes	4

Au mois de septembre l'enfant est ramené dans le service avec une asthénie et une anémie très marquées. A son entrée l'examen sanguin est le suivant :

G. R. 1.700.000 ; G. B. 4.500 ; H*b* 60 % ; V. G. 1,7 ; Poly neutro 33 ; Eosino 1 ; Mono 3 ; Lympho 56 ; Monocytes 7 ; Poids 17 kg.

Du 2 septembre au 29 septembre 12 transfusions sanguines de 80 à 100 cc. sont faites. Au fur et à

mesure que nous pratiquons les transfusions nous voyons l'état de l'enfant s'améliorer et les examens de sang répétés montrent une notable amélioration de la formule sanguine. En plus des transfusions on donne du fer sous la forme de Globinofer à raison de 4 comprimés par jour et de l'hépagyl.

Le 4 septembre 43 : G. R. 1.931.000 ; G. B. 2.400 ; H*b* 70 % ; V. G. 1,8 ; Poly 29 ; Eosino 2 ; Mono 6 ; Lympho 54 ; Monocytes 9. Poids 17 kg. 900.

Le 6 septembre : G. R. 2.160.000 ; G. B. 3.500 ; H*b* 65 % ; V. G. 1,04 ; Poly neutro 27 ; Mono 9 ; Lympho 57 ; Monocytes 5 ; Lymphoblaste 1 ; Myélocyte 1.

Le 9 septembre 43 : G. R. 2.950.000 ; G. B. 4.500 ; H*b* 75 %; V. G. 1,2; Poly neutro 32; Eosino 4; Mono 12; Lympho 48 ; Lymphoblastes 21 ; Myélocyte 1.

Le 14 septembre 43 : G. R. 2.090.000 ; G. B. 4.000 ; H*b* 60 % ; V. G. 1,5 ; Poly neutro 23 ; Eosino 5 ; Mono 14 ; Lympho 53 ; Monocytes 7 ; Lymphoblastes 3 ; Myélo neutro 1.

Le 15 septembre : G. R. 2.528.000 ; G. B. 3.000 ; H*b* 65 % ; V. G. 1,3 ; Poly neutro 52 ; Mono 5 ; Lympho 35 ; Monocytes 3 ; Lymphoblastes 3 ; Myélo neutro 1 ; Myélo baso 1.

Le 17 septembre : G. R. 3.120.000 ; G. B. 8.000 ; H*b* 70 % ; V. G. 1,1 ; Poly 43 % ; Eosino 1 ; Lympho 33 ; Monocytes 20 ; Lymphoblastes 7 ; Myélocytes 2.

Le 20 septembre : G. R. 3.050.000 ; G. B. 3.000 ; H*b* 75 % ; V. G. 1,2 ; Poly neutro 37 ; Mono 10 ; Lympho 47 ; Monocytes 12.

Le 21 septembre : G. R. 3.600.000 ; G. B. 4.000 ; H*b* 75 % ; V. G. 1 ; Poly neutro 33 ; Mono 8 ; Lympho 43 ; Monocytes 14 ; Lymphoblaste 1 ; Poly baso 1.

Le 25 septembre : G. R. 3.615.000 ; G. B. 6.000 ; H*b* 75 % ; V. G. 1 ; Poly 38 ; Mono 9 ; Lympho 50 ; Monocytes 3.

Le 28 septembre : G. R. 4.050.000 ; G. B. 4.500 ; H*b* 75 % ; V. G. 0,9 ; Poly 38 ; Mono 12 ; Lympho 45 ; Monocytes 4 ; Lymphoblaste 1.

Le 29 septembre, poids 17 kg. 250.

Après ce séjour où il a été pratiqué 12 transfusions l'enfant quitte le service avec un état général tout à fait satisfaisant. Dans ses urines qui au mois de mai présentaient 1 gr. à 0,50 gr. d'albumine on ne note plus que des traces.

En six semaines la formule hématique se déprécie à nouveau, pendant cette période il n'est pratiqué aucun traitement. On fait le 23 novembre une numération globulaire dont les résultats sont les suivants :

G. R. 2.200.000 ; G. B. 6.000 ; H*b* 45 % ; V. G. 1 ; Poly 26 ; Eosino 1 ; Moyen mono 22 ; Lympho 34 ; Monocytes 14.

L'enfant est amené à l'Hôpital le 25 novembre 1943. A son entrée il pèse 16 kg. 600, soit une perte de 700 gr. sur l'avant dernière pesée. Transfusion de 80 cc. à son entrée. Le 29 novembre G. R. 2.485.000 ; G. B. 5.000 ; H*b* 45 % ; V. G. 1 ; Poly neutro 20 ; Moyen mono 32 ; Lympho 42 ; Monocytes 6.

Au mois de décembre notre malade fait un ictère. L'examen des urines met en évidence des pigments biliaires sans gros foie. On émet l'hypothèse d'un ictère hémolytique acquis, mais la résistance globulaire est normale à 4 % de chlorure de sodium, l'hémolyse totale ne se produit qu'avec une solution

de 2,5 0/00. Température en dessous de 38°. Nous avons donc considéré cet ictère, comme un ictère catarrhal simple.

Le 3 décembre transfusion de 100 cc.

Le 6 décembre : G. R. 2.550.000 ; G. B. 3.500 ; H*b* 60 % ; V. G. 1,2 ; Poly neutro 18 ; Eosino 2 ; Moyen mono 26 ; Lympho 42 ; Monocytes 12.

Le 13 décembre : G. R. 2.800.000 ; G. B. 6.500 ; Hb 65 % ; V. G. 1 ; Poly neutro 18 ; Eosino 1 ; Moyen mono 28 ; Lympho 39 ; Monocytes 14.

Transfusion de 100 cc.

Le 20 décembre transfusion de 100 cc. : G. R. 3.550.000 ; G. B. 6.000 ; H*b* 60 % ; V. G. 0,8 ; Poly 31 ; Eosino 1 ; Mono 21 ; Lympho 35 ; Monocytes 12.

Le 22 décembre transfusion de 100 cc. Poids 16 kg. 400.

Le 27 décembre transfusion de 100 cc. : G. R. 3.650.000 ; G. B. 3.500 ; H*b* 75 % ; V. G. 1 ; Poly 33 ; Eosino 1 ; Moyen mono 22 ; Lympho 35 ; Monocytes 9.

Le 31 décembre transfusion de 150 cc. Poids 16 kg. 550; G. R. 4.600.000 ; G. B. 6.500 ; H*b* 75 % ; V. G. 0,8 ; Poly 38 ; Eosino 1 ; Moyen mono 20 ; Lympho 30 ; Monocytes 11.

Malgré l'amélioration de la formule sanguine l'état général reste précaire. Une nouvelle chute des globules rouges se produit.

Le 5 janvier 44 : G. R. 3.775.000 ; G. B. 5.500 ; H*b* 75 % ; V. G. 1 ; Poly neutro 35 ; Basophyle 1 ; Eosino 2 ; Moyen mono 19 ; Grand mono 1 ; Lympho 32 ; Monocytes 10.

Le 8 janvier 44, transfusion de 100 cc. Le 14 janvier : G. R. 2.535.000 ; G. B. 2.000 ; H*b* 70 % ; V. G. 1,2 ; Poly neutro 30 ; Eosino 2 ; Moyen mono 17 ; Lympho 38 ; Monocytes 13.

Le 15 janvier transfusion de 100 cc. La température qui était dans la matinée de 38° 2 monte le soir à 40° 8, le lendemain chute à 37°. Dans les jours suivants, température oscillant entre 37° 5 et 40° malgré l'absence des transfusions.

Malgré la reprise des transfusions, l'amélioration de la formule sanguine et le relèvement de l'état général sont moins manifestes.

Le 24 janvier : G. R. 2.766.500 ; G. B. 4.000 ; H*b* 65 % ; V. G. 1,2 ; Poly neutro 34 ; Grand mono 1 ; Moyen mono 14 ; Lympho 47 ; Monocytes 4.

Le 28 janvier 44, transfusion de 100 cc. : G. R. 2.900.000 ; G. B. 4.500 ; H*b* 70 % ; V. G. 1,2 ; Plaquettes 150.000 ; Poly neutro 30 ; Grand mono 4 ; Lympho 46 ; Moyen mono 14 ; Monocytes 4 ; Lymphoblaste 1 ; Métamyélocyte 1.

Le 3 février transfusion de 100 cc.

Le 4 février : G. R. 2.150.000 ; G. B. 1.500 ; H*b* 60 % ; V. G. 1,4 ; Poly neutro 28 ; Grand mono 1 ; Moyen mono 16 ; Lympho 48 ; Monocytes 6 ; Lymphoblaste 1.

Le 8 et le 10 février transfusion de 100 cc.

Le 10 février : G. R. 3.400.000 ; G. B. 1.500 ; H*b* 60 % ; V. G. 0,8 ; Poly neutro 31 ; Grand mono 15 ; Lympho 44 ; Monocytes 8.

Le 12 et le 15 février, transfusion de 100 cc. Urée sanguine 0,20 gr., T. A. 12,5-10.

Le 16 février : G. R. 3.425.000 ; G. B. 4.000 ; H*b* 75 % ; V. G. 1,1 ; Poly neutro 36 ; Eosino 1 ; Grand mono 2 ; Moyen mono 15 ; Lympho 40 ; Monocytes 6.

L'enfant reste fatigué malgré les transfusions. Son poids qui était 17 kg. 500 en septembre 1943 retombe en février 1944 à 15 kg. 100. Retour à l'Hôpital des Enfants-Malades. Séjour du 17 mai au 30 mars. Sept

transfusions de 100 cc. Le 17 mars à son entrée G. R. 828.000 ; G. B. 4.400 ; H*b* 10 % ; V. G. 0,6 ; Poly neutro 51 ; Moyen mono 11 ; Lympho 30.

Le 30 mars à sa sortie légère amélioration : G. R. 2.368.000 ; G. B. 3.000 ; H*b* 55 % ; V. G. 1,1 ; Poly neutro 28 ; Moyen mono 19 ; Lympho 51 ; Monocyte 1 ; Myélocyte 1.

L'enfant quitte l'Hôpital des Enfants-Malades. Il reste chez lui durant deux mois menant une vie faite uniquement de repos, de quelques lectures et sans faire le moindre effort. Néanmoins son état est à nouveau grave. Le peu de forces qui lui restaient pour mener une vie toute végétative lui font défaut, de sorte que ses parents sont dans l'obligation de le faire admettre d'urgence à l'Hôpital Hérold le 13 mai 1944. A cette période on note un poids de 15 kg. 900 pour une taille de 1 m. 135. Sa température est normale. Sa cuti réaction est toujours négative. Dans ses urines on ne note pas la présence de sucre, il n'y a plus d'albumine.

En cinq jours on pratique 3 transfusions de 100 cc. Au cours de son séjour à Héröld on note un clocher thermique à 39° 8.

Le 16 mai le nombre des globules rouges est de 1.100.000, celui des globules blancs de 1.800 (56 % de poly, 44 % de mono). A l'examen du sang il est noté une anisocytose et une poïkilocytose légère.

Le 19 mai le petit malade vient à l'Hôpital Saint-Joseph où l'on continue les transfusions sanguines. 800 cc. lui sont donnés entre le 19 mai et le 7 juin.

Le 27 mai les globules rouges sous l'effet de la thérapeutique remontent à 2.230.000, les blancs à 2.600 ; H*b* 70 % ; Poly 48 % ; Mononucléaires 52 %.

C'est à ce moment que nous pratiquons un prélèvement gastrique après repas d'épreuve. Les résultats sont :

Acidité totale 2,04 gr. de C*l*H par litre ;
La recherche du C*l*H actif est positive ;
La recherche de l'acide lactique est négative ;
La recherche de l'acide acétique est négative.

L'ophtalmologiste de l'Hôpital Saint-Joseph fait un examen de fond d'œil :

Œdème papillaire od, og, avec saillie inégale suivant les endroits du disque optique. La rétine autour de la papille participe à cet œdème, les vaisseaux sont pâles non tortueux, peu gonflés, le reflet maculaire a disparu des deux côtés.

En conclusion il s'agit d'une sorte de rétinite leucémique avec pseudo-stase.

Acuité visuelle od 0,5
» » og 0,6

La bilirubinémie en date du 4 avril est de 14 mgr. 0/00.

Au début du mois de juin l'enfant retourne dans sa famille ; G. R. 2.480.000 ; G. B. 3.000 ; H*b* 70 % ; Poly 44 ; Mono 56 %. Il y reste jusqu'au mois de septembre.

Le 14 septembre il revient à l'Hôpital Saint-Joseph, le nombre des globules rouges est de 1.830.000 ; globules blancs 1.500 ; Poly 44 % ; Lympho 56.

Le 22 septembre : G. R. 1.500.000 ; Hb 40 % ; V. G. 1 ; G. B. 1.000 ; Poly neutro 26 ; Mono 2 ; Moyen mono 15 ; Lympho 62.

Le 25 septembre : G. R. 2.340.000 ; V. G. 1 ; G. B. 2.400 ; Poly neutro 10 % ; Mono 8 ; Moyen mono 24 ; Lympho 58.

Huit transfusions de 100 cc. sont faites entre le 14 septembre et le 4 octobre. Pendant cette période un clocher thermique à 39° 7. Albumine urinaire et sucre urinaire : recherches négatives.

L'enfant quitte l'Hôpital Saint-Joseph le 5 octobre 1944 seulement très légèrement amélioré. On ne note plus malgré la répétition des transfusions une amélioration sanguine aussi prononcée que l'année précédente ; de plus son état général est très précaire.

Il faut encore noter que durant toute sa maladie et plus particulièrement depuis décembre 1943 le malade a présenté une fièvre irrégulière pseudo-palustre dans son type graphique, mais sans malaise, sans sueur, parfaitement bien tolérée et de nature indéterminée et ne concordant pas obligatoirement avec les transfusions. Toutes les investigations faites sont demeurées négatives : des hémocultures avec repiquage n'ont donné aucun résultat, les examens bactériologiques également.

Précisons encore que la réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang, que la cuti réaction est toujours restée négative.

La glycémie est de 1,10 gr.

L'examen du malade va apporter des éléments notables.

Outre la pâleur cireuse, la décoloration des muqueuses et de la peau, on va noter :

1° Une *forte hypotrophie :* l'enfant est âgé de 10 ans, sa taille est de 1 m. 135, son poids de 15 kg. 900, le tour de tête de 49 cm., c'est-à-dire la taille d'un enfant de 6 ans et le poids d'un enfant de 4 ans.

2° Une *pigmentation cutanée* surtout au niveau de la partie supéro-interne des cuisses et de la région pubienne. La peau du scrotum est fortement pigmentée.

3° Une *atrophie testiculaire.* Le testicule gauche est en ectopie, le testicule droit est abaissable mais difficilement perceptible et minuscule.

4° Une *malformation congénitale des mains* déjà signalée consistant en l'absence d'opposition des pouces qui sont parallèles aux autres doigts. Les radiographies montrent l'absence des trapèzes : les métacarpiens ne peuvent s'articuler.

Nous avons pratiqué les radiographies de tout le squelette que nous avons soumis à l'examen de M. le docteur Mignon des Enfants-Malades. Il n'existe pas de modifications des os du crâne et des os plats. Au niveau des os longs on note une légère décalcification, un aspect strié transversalement sans caractères pathologiques précis et une anomalie de la cinquième vertèbre lombaire qui a une forme irrégulière.

Pour terminer, les troubles de la crase sanguine sont :

Signe du lacet positif ;
Caillot irrétractile ;
Temps de coagulation 15 minutes.
Temps de saignement 13 minutes.

En résumé nous nous trouvons en présence d'un malade actuellement âgé de 10 ans qui mesure 1 m. 13 et qui pèse 16 kg., donc fortement hypotrophique, qui dès le début de son existence a toujours présenté un teint très pâle, cireux avec décoloration de la peau et des muqueuses. A l'âge de huit ans à la suite d'une série de maladies infectieuses sa pâleur s'accentue, des hémorragies nasales, gingivales et du purpura nécessitent une admission d'urgence à l'Hôpital. Ce malade soigné depuis le mois de mai 1943 par M. le docteur Hurez présente les signes suivants : des malformations congénitales des deux pouces qui sont parallèles aux autres doigts, absence d'un os du carpe : le trapèze ; une pigmentation cutanée au niveau de la partie supéro interne des cuisses et de la région pubienne ; une atrophie testiculaire, ectopie du testicule gauche, testicule droit très petit.

Au point de vue sanguin on constate une anémie très marquée autour de 1.000.000 avec hyperchromie. Les globules blancs sont eux aussi diminués, les éléments granuleux sont nettement en dessous de la normale. Il y a prédominance de lymphocytes, il n'y a pas de monocytose marquée. Les plaquettes sont également diminuées, les ponctions de la moëlle osseuse

qui ont été pratiquées montrent une réaction médullaire des plus pauvres.

Notre malade a été amélioré certes par les transfusions sanguines répétées. Jusqu'à présent 64 transfusions ont été pratiquées, soit au total 6 litres 400, mais il n'y a pas eu de guérison. Les transfusions ne semblent apporter à l'organisme qu'une recharge globulaire passagère qui se perd rapidement ayant une valeur supplétive mais nullement curative.

DISCUSSION

Au point de vue nosologique le cas que nous venons de décrire nous paraît entrer dans le cadre du syndrome décrit par Fanconi en 1927, repris en 1929 par Uehlinger et en 1938 par Prosper-Emile Weil.

Fanconi présente une observation où sur les cinq enfants d'une même famille trois garçons moururent successivement d'une anémie genre pernicieux.

Dans les antécédents familiaux on note du côté de la mère une grand'mère qui saigna abondamment à la suite d'une extraction dentaire, un oncle qui souffre de saignements de nez fréquents, une tante qui eut une forte perte de sang dans les urines à la suite d'un bain froid (hémoglobinurie ?). La mère a toujours été bien portante et sa formule sanguine est normale. Chez le père on note une formule sanguine normale, un temps de coagulation un peu ralenti et une rétraction du caillot un peu diminuée. Un frère de 11 ans bien portant, taille normale tour de tête également normal, examen du sang normal, rétraction du caillot normale, pas de pigmentation. Une sœur de 16 mois qui ne présente aucune pigmentation, à l'examen du sang légère chlorose.

Cas N° 1. — E..., né le 27 août 1914, poids de naissance 1 kg. 500, croissance normale, en mai 1919 pneumonie. Pendant la convalescence épistaxis à répétition nécessitant son admission à l'Hôpital. A 5 ans il a une taille de 99 cm. (— 4 cm.) poids 13 kg. (— 4kg.), un tour de tête de 42,5 (— 7,5). Il est traité par une médication arsénicale, malgré cela augmentation de l'anémie. A l'examen, pâleur extrême sur le corps ; zone pigmentée en brun, strabisme, microcéphalie, cœur dilaté à gauche ; rate et foie normaux. Intelligence normale.

Examen du sang 27 septembre 1920 : G. R. 1.190.000 ; H*b* 74 ; Anisocytose et poïkilocytose, erythrocytes à granulation basophile ; G. B. 3.800 ; neutro 32 ; Grand lympho 7 ; Lympho 61 ; Clocher thermique à 39° 5.

Onze jours avant sa mort l'hémoglobine n'est plus mesurable. G. R. 570.000 ; G. B. 2.400 (neutro 9,6 ; grand lympho 15,7 ; lympho 75,4). Au fond d'œil on note une grande tache avec une hémorragie rétinienne.

Exitus : il avait six ans.

Autopsie : Anémie de tous les organes, ventricule gauche hypertrophié, au niveau du foie dégénérescence graisseuse des zones centro-lobulaires. Rate pulpe pâle, la moëlle osseuse n'a pas été examinée.

Fanconi a conclu à une anémie pernicieuse.

Cas N° 2. — H..., né le 14 mars 1919, poids de naissance inférieur à la normale, première dent à

14 mois, marche à 14 mois, en dehors d'une varicelle, aucune maladie d'enfance. La pigmentation brune de la peau se fit remarquer dès la deuxième. année.

A l'âge de 5 ans et demie, taille 1 m. 02 (— 5), poids 15 kg. 100 (— 4,5), tour de tête 44 cm. 5 (— 5,5), aspect gracile, garçon intelligent, aux tests de Binet Simon niveau mental de 6 ans. Peau du visage pâle, jaunâtre, pigmentation intensive brun foncé sous les aisselles, région inguinale et surtout aux parties génitales.

Radio du crâne normale. grande selle. Impressions digitiformes comme dans l'hydrocéphalie, os du carpe seulement quatre noyaux correspondant à l'âge de 3 ans et demi, léger strabisme convergent. A la bouche dents petites, mauvaise implantation, pas de pigmentation de la muqueuse.

Appareil génital. Pigmentation intense brun foncé du scrotum, testicules à peine de la grosseur d'un pois. Système nerveux patellaire +++, clonus +++, babinski —. Urine albumine —, sucre —, urobiline —.

Examen sanguin 25 septembre 1924 : H*b* 19 ; G. R. 970.000 ; V. G. 1,23 ; Résistance globulaire 0,38 — 0,32 ; G. B. 4.900 ; Neutro 37 ; Eosino 0,8 ; Monocytes 4,9 ; Lympho 54,9 ; Plasmazellen 1,6 ; Mastzellen 0,8 ; Plaquettes 18.000 ; Signe du lacet +++ ; Graisse neutre 29 milligrammes (normale 30) ; Cholestérine libre 14 mmgr. % (normale 40) ; Temps de saignement prolongé ; Temps de coagulation normal.

Le 7 janvier 1926 : H*b* 21 ; G. R. 1.070.000 ; V. G. 1,24 ; G. B. 3.900 ; Neutro 40,7 ; Monocytes 3,9 ; Lympho 55,5 ; Plaquettes 37.000 ; Temps de coagulation supérieur à 8 minutes ; Signe du lacet ++ ; bilirubine 12 mmgr. %.

Le 29 avril 1926 : H*b* 8 ; G. R. 433.000 ; V. G. 1,15 ; plusieurs globules rouges nuclées ; globules blancs 5.000 ; neutro 15 ; monocytes 4 ; lympho 80 ; plasmazellen 0,8 ; temps de saignement fortement augmenté.

Thérapeutique : Régime pauvre en lait, beaucoup de légumes, jus de viande, jaunes d'œufs, fer réduit, arsénic. Une injection I. M. de sang a provoqué une ascension thermique à 40. Dans le sang augmentation des éosinophiles, deux normoblastes et un mégaloblaste. Dans les urines urobilinogène ++ passagèrement.

Après repas d'épreuve C*l*H libre 10 ; acidité totale 25 ; *p*H 3,4. Dans les féces pas d'hémorragie occulte.

Une deuxième injection de 10 cc. de sang (I. M.) fait monter la température à 39° 8. La fièvre descend au bout de trois jours. Il y a production d'ecchymose au moindre coup et au lieu d'injection. A la suite d'un catarrhe fébrile le patient devient de plus en plus pâle, figure jaune citron, un peu bouffie, à la peau plusieurs sugillations. Rate et foie non augmentés. Cœur fortement dilaté. Augmentation progressive de l'anémie ; pouls à 140 ; température normale.

Mort à l'âge de sept ans.

Autopsie : Cavité thoracique aucune adhérence pleurale. Thymus jaune pâle 6 : 3 : 1. Cœur passable-

ment plus grand que le poing du malade, cavité fortement dilatée, aspect tigroïde du myocarde. Thyroïdes : 3 : 3 : 1 : 5, gris rouge à la section.

Cavité abdominale : rate 7,5 : 3,5 : 1,5. Lisse à la section rouge foncé. Surrénales 5,5 : 3 : 1,5 régulières. Muqueuse de l'estomac pâle montrant de nombreux petits points rouges. Foie de moyenne grosseur. Lobule non reconnaissable, réaction au fer fortement positive. Moëlle osseuse des vertèbres jaune clair comme cuit.

Histologie : Côtes et vertèbres : se composent surtout de tissus graisseux ; entre les zones graisseuses se trouvent irrégulièrement réparties les zones sanguiformatrices par ci par là formant de petits et de grands îlots. Les éléments leucocytaires sont plus nombreux que les érythroblastes et les éosinophiles passablement nombreux. Les érythroblastes sont plus nombreux que les normoblastes qui parfois forment la masse principale des éléments cellulaires. Les mégaloblastes sont aussi nombreux. Les mégacaryocytes sont rares. Les pigments hémoglobinogènes manquent presque totalement. La réaction bleue de Turnbull est négative.

Rate : follicules nombreux et passablement gros ; dans la pulpe il se trouve de nombreux petits amoncellements de myélocytes et de leucocytes. Les pigments ferreux sont rares. A la réaction de Turnbull se voient, épars, principalement dans la pulpe, des petites particules et des grains bleu-vert générale-

ment intra-cellulaires. La structure des vaisseaux sanguins est légèrement effacée.

Les pigments ferreux sont passablement nombreux et irrégulièrement répartis dans les tissus lymphatiques.

Reins : Dégénérescence des tubes contournés et surtout des tubes droits. Dans le stroma de fines particules de pigments ferreux en très petites quantités.

Foie : Les cellules hépatiques des zones centro-lobulaires et intermédiaires ont subi une dégénérescence graisseuse en forme de goutte. Les cellules de la partie périphérique sont remplies de petits grains de pigments ferreux opaques (Turnbull +).

Thymus : fortement involué.

Testicules : pigments ferreux intra et extra-cellulaires.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Anémie pernicieuse avec forte hémosidérose du foie, légère hémosidérose généralisée, inflammation des ganglions lymphatiques trachéaux et mésentériques. Image de régénération sanguine dans les ganglions. Forte dégénérescence graisseuse du foie, du rein et du cœur. Pétéchies sur le péricarde et l'endocarde. Saignements sous-muqueux de l'estomac. Œdème pulmonaire. Hypertrophie du cœur surtout à gauche. Hypoplasie des testicules. Forte involution thymique. Forte pigmentation de la peau due à la mélanine.

Cas N° 3. — K..., poids de naissance environ cinq livres. Première dent à 13 mois, premiers pas à 13 mois. Asthme infantile à l'âge de deux ans. Il est

examiné par Fanconi en octobre 1924 à l'âge de trois ans. Taille 94 cm. (— 3) ; tour de tête 42 (— 1,5) ; G. R. 4.000.000 H*b* 59 ; V. G. 0,92 ; G. B. 8.700 (neutro 46,4 ; éosino 13,7 ; monocytes 4,6 ; lympho 35,3) ; éosinophilie expliquée par ascaridiose; plaquettes 110.000. Temps de coagulation normal ; temps de saignement 1 m. ; signe du lacet ++. C'est un enfant vivant et intelligent, les cheveux sont châtains et la peau et les muqueuses sont d'une couleur rouge normale. On note déjà une forte pigmentation brune dans la région inguinale, aux parties génitales et au niveau de la partie supéro-interne des cuisses. Net épicanthus, léger strabisme convergent. Pavillon de l'oreille très peu modelé ; tragus presque totalement absent. Foie et rate non palpables. Penis de grosseur normale, testicules très petits à peine de la grosseur d'un pois. Dans l'urine légères traces d'albumine, pas d'urobilinogène.

L'année suivante l'enfant fait une pleurésie dont il guérit mais son teint devient plus pâle et l'on constate plusieurs ecchymoses et quelques ganglions de la grosseur d'un pois dans le cou.

A l'âge de quatre ans et demie, radiographie du poignet : quatre os correspondants à l'âge de trois ans et demi. Taille 99 cm. ; tour de tête 42 ; tour de poitrine 50 ; poids 14 kg. 200 ; G. R. 3.400.000 ; H*b* 55 ; V. G. 1,01 ; G. B. 6.800 ; neutro 19 ; éosino 15,5 ; mono 4,8 ; lympho 60,7. Temps de coagulation, 8 minutes. Temps de saignement, 5 minutes. Rétraction du caillot passable.

Médication arsénicale, liqueur de Pearson 3 fois III gouttes par jour. En janvier 1926, un traitement à l'huile de chénopode lui fait évacuer 28 ascaris ; il a encore bon aspect, mais sur la peau, pétéchies et sugillations. En juin 1926, on note toujours beaucoup d'ecchymoses. En octobre, le malade devient de plus en plus pâle, se plaint de douleurs dans les jambes et dans le ventre. Sa figure est bouffie mais pas d'œdème, rate non palpable.

La radio du crâne montre une selle normale avec des impressions digitiformes très nettes. Le cœur est agrandi. Il a un aspect mitral. A la base de la métaphyse du radius plusieurs lignes de croissance. Le 13 octobre 1926, G. R. 1.410.000 ; H*b* 30 ; V. H. 1,33 ; G. B. 3.100 ; neutro 19,3 ; éosino 13 ; monocytes 4 ; lympho 62,8 ; plasmazellen 0,8 ; mastzellen 0,8 ; plaquettes 83.000 ; albumine 7,33 ; sérum couleur claire comme de l'eau.

Le malade est traité par l'arsenic et le fer. L'état du malade va en s'aggravant, surtout à la suite de deux épistaxis importantes.

Taille 1 m. 10 (— 1,5), tour de tête 42,5 (— 8), poids 15 kg. 200 (— 5). Fond d'œil fortement pigmenté en brun. Près de la papille gauche une petite tache sanguine. Les testicules sont plus petits que chez un nourrisson normal. Réflexes patellaires et achilléens +++ B. W. —. Pirket —. Ni sucre, ni albumine, ni urobilinogène.

Novembre : G. R. 1.050.000 ; H*b* 20 ; V. G. 1,2. La distance globulaire 0,44-0,42 ; G. B. 3.600 ; neutro 30 ;

éosino 0,7 ; monocytes 7,1 ; lympho 61,9 ; plaquettes 29.000 ; pas de rétraction du caillot ; temps de coagulation 4 minutes ; temps de saignement 4 minutes et demie ; signe du lacet ++ ; glycémie 168 mmgr. % ; Alb. 7,98 % ; Chlore 550 mmgr. % ; Phosphate 3 mmgr. 64 % ; bilirubine 12 mmgr. 5 % ; Calcium 10 mmgr. 45 % ; Volume des globules rouges (réfractomètre d'après Adler) 144. (Normale 88.) En décembre, glycémie à jeun 1,70, 20 min. après l'absorption de dextrose glycémie à 2,64. Pas de sucre dans l'urine. L'enfant ne fait aucune réaction ni locale, ni générale à la suite de deux injections de 5 cc. de sang.

Le 18 décembre : G. R. 480.000 ; H*b* 9 ; V. G. 1,17 ; plusieurs globules rouges nuclées ; G. B. 3.600 ; neutro 71 ; éosino 2,6 ; monocytes 5,3 ; lympho 21. Il a été décidé de pratiquer une transfusion sanguine devant l'état grave de l'enfant. Donneur du même groupe (groupe II) d'abord 100 cc. de sang citraté, puis 100 cc. dans une seringue paraffinée. Quelques temps après la figure du patient devient bouffie, battements des ailes du nez, érythème urticarien. Un grand quart d'heure après, grand frisson qui persiste jusqu'à la mort. L'urine prise par ponction de la vessie immédiatement après la mort est rouge foncée de même que le sérum sanguin.

Autopsie. — Cavité cranienne : dans la substance blanche petites taches rouges, épiphyse et hypophyse de moyenne grosseur : *cavité thoracique :* thymus petit et atrophique. Cœur fortement agrandi. Thyroïde de moyenne grosseur. Les ganglions lymphati-

ques cervicaux inférieurs sont un peu augmentés et gris rouge à la section. Poumons à la partie supérieure fortement emphysémateux. Ganglions bronchiques légèrement agrandis et de couleur gris brun.

Cavité abdominale : rate 7 : 4 : 2 : pulpe grise jaunâtre rougeâtre, laisse suinter un peu de liquide. Foie : 17: 13: 5. Testicules et épididyme très petits. Le diverticule de Meckel a une longueur de 5 cm. Moëlle osseuse: fémur, moëlle couleur brun rouge et de composition gélatineuse, dans les corps vertébraux, moëlle brun rouge à la suite de l'hémolyse.

Examen histologique. — Moëlle osseuse : contient surtout des myélocytes, les mégacaryocytes manquent presque totalement. Les normoblastes sont nombreux ainsi que les mégalocytes, par contre les mégaloblastes ne sont pas décelables. Dans la préparation histologique de la moëlle se trouvent les mêmes cellules partagées diffusément dans la moëlle grasse. En dehors de cela, petite accumulation d'hémosidérine, ganglions rétropéritonéaux, ganglions régénérateurs de sang, grains d'hémosidérine phagocytés.

Rate : érythrophagie non visible, pas de preuve évidente de formation de sang dans la rate ; dans la pulpe passablement d'hémosidérine en grains fins et en partie intracellulaires.

Foie : Les cellules hépatiques surtout celles des zones centro-lobulaires présentent une dégénérescence graisseuse en goutte. Hémosidérine à la périphérie des acini. Les zones de régénération sanguine manquent, de même que l'érythrophagie. Peau : forte

pigmentation de la couche basale (mélanine). Cœur : dégénérescence graisseuse ; aspect tigroïde. Reins : les cellules épithéliales dans les tubes de HENLE sont graisseuses, le reste rien à signaler.

Hypophyse, lobe antérieur bien développé avec de nombreuses cellules éosinophiles typiques, cellules basophiles peu nombreuses. Un nombre moyen de cellules principales, le lobe moyen peu développé, le lobe postérieur : riches cellules gliales ; dans les cellules ganglionnaires isolées on remarque une forte pigmentation.

Testicules : épithélium régulier sans spermatogénèse, le tissu interstitiel est moyennement développé.

Pancréas : Bien développé avec un nombre moyen d'îlots de Langerhans.

Les capsules surrénales montrent par place une médullaire bien développée avec de nombreuses cellules chromophiles. La corticale ne contient pas de graisse.

Diagnostic anatomo-pathologique. — Anémie familiale pernicieuse avec hémosidérose (surtout de la moëlle osseuse). Moëlle osseuse d'aspect gélatineux. Diathèse hémorragique, purpura cérébral, saignement du gros intestin. Dans l'œsophage, saignement de la muqueuse. Forte hémolyse généralisée après transfusion sanguine. Hémoglobinémie et hémoglobinurie ; œdème pulmonaire. Dégénérescence graisseuse du foie. Hypertrophie du cœur surtout à gauche. Hypoplasie des testicules. Atrophie du thymus.

Fanconi ajoute à son observation quatre autres cas.

Le premier de Hotz concerne une jeune fille de 12 ans avec un infantilisme type Herter, une image sanguine pernicieuse typique G. R. 554.000 ; H*b* 8 % ; G. B. 2.800 ; fièvre intermittente, état général très touché. Puis après trois mois, amélioration, régénération sanguine et apparition d'une chlorose simple. La peau de la patiente est fortement pigmentée.

La deuxième décrite par Wischer est un infantilisme type Herter avec une image sanguine pernicieuse. G. R. 550.000 ; H*b* 8 à 10 % ; G. B. 4.200. Autopsie : dégénérescence graisseuse, hémosidérose et moëlle gélatineuse couleur framboise.

Le troisième est un enfant de 12 ans atteint de dystrophie musculaire progressive, chez lequel il est constaté un retard considérable de la croissance, une pigmentation de certaines parties du corps, une hypoplasie testiculaire ; une pseudo-hypertrophie de la musculature et une image sanguine pernicieuse avec une augmentation de la valeur globulaire (1,21 à 1,25). G. R. 2.950.000. On note également un retard d'apparition des points d'ossification (os du carpe, 7, noyaux correspondants à l'âge de 6 ans). Il y a aussi une forte pigmentation de la peau et des testicules très petits. Au bout de trois mois l'état sanguin du malade s'est amélioré mais pas sa myopathie.

La quatrième est une hémoglobinurie paroxystique apparue à la suite d'un refroidissement. Sur la peau il est constaté une forte pigmentation (coudes, creux-

axillaires, parties génitales). G. R. 3.400.000 ; G. B. 10.000 ; H*b* 65 % ; V. G. 1,20. Résistance globulaire 0,44-0,36. Rate non palpable. B. W. négatif.

Fanconi émettait les hypothèses suivantes : d'une part celle d'un anémie infantile familiale perniciosiforme constitutionnelle avec dysfonction de la moëlle osseuse, d'autre part, l'existence d'un trouble de la sécrétion interne des glandes endocrines. En faveur de cette dernière il y a la pigmentation de la peau. l'hypoplasie des testicules, la forte involution du thymus. Toutefois, il n'a pu être démontré à l'autopsie de ces malades la déficience d'une glande déterminée. La thyroïde était légèrement augmentée comme il est courant de le rencontrer en Suisse. Les testicules étaient petits mais de constitution normale. Epiphyse et hypophyse normales.

Dans les 7 cas de son observation princeps, il ne semble que seuls les trois premiers cas ne doivent être retenus. Peut-être faut-il encore retenir l'observation de Wischer mais cette dernière est trop succinte pour pouvoir répondre par l'affirmative. Les trois autres observations restantes ne sont que des anémies avec valeur globulaire supérieure à l'unité, anémies qui n'ont duré que pendant un temps assez court et qui se sont terminées par la guérison totale.

Dans l'observation du docteur Uehlinger de Zürich, il s'agit d'un enfant de 7 ans, aîné de deux fils dont le dernier âgé de 6 ans est bien portant, montrant une image sanguine tout à fait normale. Les parents

sont également bien portants, et l'on ne relève dans les antécédents familiaux aucune maladie sanguine.

Le développement du malade est tout à fait normal malgré une hypoacousie due à une malformation de l'oreille externe et interne. A l'âge de 5 ans, l'enfant présente une forte hémorragie à la suite d'une plaie à la tête. A partir de ce moment le malade eut de très forts saignements de nez qui eurent pour conséquence de faire descendre l'hémoglobine jusqu'à 30. Une fois il eut une hémorragie sous-cutanée. Au mois de décembre 1928, la taille de l'enfant est de 1 m. 135 (— 2,5 cm. au-dessous de la normale), le tour de tête est de 49 cm. ; le tour de poitrine de 52 cm. ; tour de ventre 49 cm. La peau est mate, les muqueuses sont pâles. Sur les parties couvertes du corps il est noté une forte pigmentation brune avec maximum sous les aisselles, autour des seins, de l'ombilic, au scrotum, également au niveau de la partie antérieure du genou gauche et dans le creux poplité. Le pouce gauche est absent, le droit est rudimentaire, d'une longueur de 2 cm., l'opposition est impossible.

A la tête : Réflexes pupillaires normaux. Fond d'œil fortement pigmenté. Ouie : la voie basse à droite n'est pas perçue, à gauche elle est perçue sur 50 cm. La perception osseuse est bonne. Dents cariées. Amygdales et végétations non agrandies.

Au thorax : thorax bien constitué, symétrique. La pointe du cœur bat dans le 5e espace, bruits du cœur normaux. Foie normal. Rate non percutable.

Appareil génital : Testicule très petit, à peine de la grosseur d'un haricot, verge petite, phimosis.

Ganglions inguinaux, axillaires cervicaux de la grosseur d'un pois.

Réflexes tendineux fortement augmentés mais normaux, température 37° 4, pouls 106. T. A. 110-45.

Urines : albumine —, sucre —, urobilinogène —.

Image sanguine. — Erythrocytes 850.000 ; Hémoglobine 13 ; V. G. 0,96 (normale 0,9) ; Volume 97,5 (normal 88). Leucocytes 3.600 (neutro 44 % ; monocytes 2 % ; Lymphocytes 53,4 % ; hématies nucléées 1 % ; plaquettes 23.000. Temps de coagulation, 4 minutes. Fibrinogène 0,79 (normal 0,2-0,5). Temps de saignement, 32 m. normal 1 m. 5). Rétraction du caïllot, couleur du sérum clair ; bilirubine dans le sang 25 mmgr. %. Signe du lacet faiblement positif. Les globules rouges montrent de l'anisocytose, des granulation basophiles de la polychromasie. Quelques rares mégalocytes.

Traitement. — Injections d'arsenic, extraits hépatiques, jus de viande. Malgré cela il se produit toujours de nouvelles ecchymoses, des hémorragies gingivales, des épistaxis. L'hémoglobine baisse en même temps. Deux jours avant la mort, nouvelles hémorragies, selles noires. Température 37° 5, Hémoglobine 34,2 ; Leucocytes 2.560 (neutro 53, éosino 1, monocytes 2 ; Lymphocytes 43,95, plasmazellen 0,5). Mort le 29 décembre.

Autopsie. — Cavité cranienne : Cerveau anémique. Hypophyse de la grosseur d'un pois, selle turcique

moyenne. A l'œil droit, près de la papille et de la macula, on note de petites taches hémorragiques.

Cavité thoracique et abdominale : Le foie dépasse de 4 cm. l'extrémité inférieure du sternum, au niveau de la ligne mamillaire, il disparaît sous le gril costal. Rate petite et libre. Le rein droit, l'uretère et la vésicule séminale droits sont absents. Le thymus mesure 6 cm. - 2 cm., il est pâle, de couleur gris blanc à la coupe. Cœur deux fois gros comme le poing du cadavre, sur le péricarde, hémorragies en forme de stries, le myocarde à la coupe est pâle. Amygdales de moyenne grosseur. Dans le 1/3 inférieur de l'œsophage, hémorragies en forme de stries. Le poumon droit est seulement séparé en lobe supérieur et inférieur, la limite du loge moyen est seulement indiquée par une fente transversale latérale. Le poumon gauche ne présente qu'un seul lobe divisé en deux par un sillon. La rate pèse 40 grammes et mesure : 8 : 4 : 1,5, de couleur blanc rose, follicules petits ; la fragibilité n'est pas augmentée. Les deux surrénales sont bien développées, leur poids est de 5 grammes. Le rein gauche pèse 100 grs et mesure 10 : 8 : 3. Le bassinet est divisé en deux. Le foie pèse 380 gr. et mesure 18 : 11 : 6. Il est de forme normale, le centre des lobules est jaune. Pancréas bien développé, poids 10 gr. Estomac et intestin sans grande particularité. Le testicule droit est absent, le gauche est à peine de la grosseur d'un haricot. Le fémur droit, moëlle jaunâtre dans la moitié supérieure, gris rougeâtre dans

la moitié inférieure. Les côtes contiennent de la moëlle rouge.

Constatations histologiques : Dans la partie supérieure du fémur, corps vertébraux et côtes, on constate de nombreux érythroblastes qui peuvent être considérés comme des normoblastes. Dans toutes les préparations il n'aurait été vu que deux mégaloblastes Nombreuses formes jeunes de leucocytes granuleux à tous les stades de maturation. Isolés de lymphocytes mûrs. Les cavités de la moëlle osseuse sont remplies avec de la moëlle graisseuse parsemée de zones rouges sanguines. Les mégacaryocytes manquent presque totalement. Hémosidérose de la rate. Foie : au centre des lobules les cellules hépatiques sont finement graisseuses. Les cellules de KUPFER ne sont pas augmentées et ne contiennent pas de fer. Ganglions lymphatiques bien développés. Pas de fer dans les cellules endothéliales. Thyroïde de constitution flasque. Follicules petits. Surrénales : corticale régulièrement développée, la zone fasciculée est riche en graisse, zone centrale bien constituée avec de nombreuses cellules chromophiles. Testicule, pas de spermatogénèse : les cellules interstitielles sont en moyenne quantité.

La peau du scrotum est fortement pigmentée (pas de fer).

En résumé : Forte anémie avec moëlle graisseuse, rate petite avec hémosidérose ; dégénérescence graisseuse du foie. Hémorragies au niveau de l'œsophage du poumon, du péricarde et du fond d'œil. Ecchymoses. Absence de rein droit, de l'uretère, de la vési-

cule séminale du côté droit. Absence du pouce gauche, pouce droit rudimentaire.

Uehlinger explique la pathogénie de cette anémie par une diminution quantitative mais non qualitative de la moëlle osseuse. La moëlle sanguiformatrice pendant la première enfance arrive à assurer les besoins de l'organisme, mais au cours de la deuxième enfance, lorsque la croissance augmente et également à la suite d'une infection intercurrente, la différence entre le besoin des globules rouges et la moëlle sanguiformatrice devient de plus en plus grande. Il se produit à un moment donné une diminution de plaquettes et une diathèse hémorragique s'installe. A partir de ce moment la moëlle cherche à couvrir les pertes, mais étant donné sa diminution quantitative elle en est complètement incapable. L'anisocytose, la poïkilocytose est due à une régénération intensive post hémorragique. L'hémosidérose du foie, de la rate et de la moëlle osseuse est due aux hémorragies internes où le fer est immédiatement libéré par la destruction sanguine.

Le nombre des plaquettes diminue progressivement par suite des hémorragies répétées, la diathèse hémorragique augmente pour se terminer par une hémorragie mortelle.

Prosper-Emile Weil présente dans son observation trois cas d'anémie aplasique infantile familiale. Deux cas chez deux enfants d'une même famille, et un autre chez une fille unique.

Dans le premier il s'agit d'un enfant âgé de 7 ans. Antécédents personnels ; poids de naissance 6 livres, première dent à quatre mois, premiers pas à 16 mois. Hernie inguinale incoercible, ectopie testiculaire. Au dire des parents, c'était un enfant solide ayant gros appétit, intelligent et n'ayant aucune tendance hémorragique. Il présenta toujours un teint mat et une pigmentation très foncée sur le tronc et aux aines. A l'âge de 7 ans, l'enfant pâlit, puis subitement il eut une épistaxis violente avec fièvre à 40°, ecchymose buccale, forte asthénie. G. R. 2.400.000 ; G. B. 7.000, surtout des lymphocytes. Un mois plus tard nouvelles épistaxis, anorexie puis nouvelle poussée fébrile ; G. R. 2.500.000, H*b* 65 ; V. G. 1,25 ; G. B. 5.000 ; plaquettes 30.000. Poly 23, éosino 2, baso 1 ; grand mono 8 ; mono et lympho 66. Quelques hématies nuclées de la série normoblastique. Anisocytose anisochromie, pas de poïkilocytose. Temps de saignement supérieur à 15 m., temps de coagulation 15 m. Le traitement se montre inefficace. Les injections de sang donnent de la fièvre. Nouveaux hématomes, purpura, gingivoragie, hématémèse. Deux jours avant sa mort hémorragie rétinienne.

Le deuxième cas concerne le frère du précédent, de trois ans plus âgé. Il présente également une ectopie testiculaire, une hernie inguinale droite et une oreille gauche entendant moins bien. Son intelligence est normale. Il a un teint mat et son entourage a remarqué qu'il se faisait des bleus avec facilité. A 9 ans

il est examiné par le docteur Eschbach, de Bourges, qui trouve une anémie marquée, tendance hémorragique des ecchymoses cutanées avec de la fièvre. G. R. 2.100.000 ; G. B. 11.000 ; 90 % de mononucléaires. Temps de saignement prolongé. Un peu plus tard la formule sanguine est la suivante. G. R. 2.650.000 ; H*b* 68 ; V. G. 1,28 ; G. B. 5.200. Poly 18 ; éosino 1 ; Baso 1 ; Grand mono 9 ; Lympho 71 ; plaquettes 30.000. Temps de saignement, plus de 12 m. Temps de coagulation, 13 m. Lorsque l'enfant est vu pour la première fois par P.-E. Weil, l'enfant est âgé de 11 ans, taille 1 m. 39, poids 37 kg. 400, obésité du tronc donnant l'aspect adiposo-génital (cette obésité ne serait apparue d'après les parents qu'avec l'état sanguin pathologique). Les téguments sont très pigmentés, surtout au niveau des flancs, au pubis et aux organes génitaux. Dans le scrotum droit on n'arrive pas à trouver le testicule, à gauche il y a seulement un petit testicule mou, difficile à reconnaître à la sortie du canal inguinal. Grande pâleur et grande fatigue. G. R. 2.300.000 ; H*b* 65 ; V. G. 1,4 ; G. B. 1.600 ; Poly 4 ; éosino 0,5 ; mono 79,5 ; grand mono 16 ; plaquettes 20.000 ; temps de saignement, 7 m. 5 ; signe du lacet +++. Coagulation, sédimentation immédiate d'un tiers, coagulation plasmatique en 12 m. sans rétraction du caillot. Ecchymose gingivoragique. Langue non dépapillée. Pas de gros foie ni de rate, pas d'adénopathie.

1° Injection d'Hépatrol, 2 cuillérées d'estomon, une ampoule d'androsthénol. Au début du traitement,

taille 1 m. 40 ; poids 39 kg. 350 ; G. R. 2.950.000 ; H*b* 60 ; V. G. 1,01 ; G. B. 5.200 ; Poly 15 ; baso 1 ; éosino 2 ; grand mono 10 ; lympho 72 ; plaquettes 30.000.

Huit mois plus tard, taille 1 m. 45, poids 42 kg. 750, même aspect adiposogénital, bon état digestif, n'a pas eu d'hémorragies, ecchymoses toujours faciles, même état de pâleur pigmentée, G. R. 2.140.000 ; H*b* 60 ; V. G. 1,4 ; G. B. 1.600 ; Poly 26 ; baso 1 ; lympho 32 ; moyen mono 41 ; anisocytose marquée (globules de 5 à 9) anisochromie sans poïkilocytose.

Ponction sternale : poly 2,5 ; éosino 0,5 ; métamyélo 2 ; lympho 16 ; moyen mono 61 ; monocytes 4 ; myélo neutro 5 ; hémocyte 1. Cellules souches 0,5 ; mégaloblastes 3 ; normoblastes 4,5.

Fond très clair non granuleux, peu d'hématoblastes. Moëlle très pauvre en éléments deux à trois par champ. Pourcentage très important d'éléments non granuleux. Pauvreté des granulocytes et des érythroblastes. La ponction permet d'affirmer le diagnostic d'aplasie médullaire.

Traitement identique au précédent mais androsthénol remplacé par des injections d'extrait perthymique. Transfusion de 150 cc., fièvre pendant quelques jours après transfusion. Puis 250 cc., 150 cc. et 150 cc.

L'androsthénol est remplacé par l'extrait thyroïdien 5 cgr., transfusion de 250 cc. ; G. R. 1.600.000 ; H*b* 65 ; V. G. 1,6 ; G. B. 400 ; poly 13 ; éosino 2 ; lympho 20 ; grand lympho 48 ; monocytes 18.

Transfusion de 200 cc. On renouvelle les transfusions, on ajoute du fer au traitement. Sept mois plus tard on observe une amélioration de l'état général et une augmentation du testicule droit. G. R. 1.900.000 ; H*b* 45 ; V. G. 1,18 ; G. B. 1.000 (poly 14 ; éosino 1 ; lympho 71 ; monocytes 12) ; plaquettes 60.000.

Au mois de mars 1937, taille 1 m. 50, poids 46 kg. 600 kg, l'enfant a meilleure mine, teint moins jaune, pas d'hémorragies. Même aspect adiposogénital mais début de puberté. Réflexes achilléens forts, réflexes patellaires normaux. G. R. 2.160.000 ; H*b* 60 ; V. G. 1,36 ; G. B. 1.600 ; Poly 20 ; éosino 3 ; lympho 64 ; grand lympho 7 ; monocytes 6 ; plaquettes 90.000. Réticulocyte 1 pour 300. Bilirubine 1 pour 400.000, cholestérol 1,5. Albumine totale 70 ; sérine 52 ; globuline 18 ; $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 2{,}8$; glycémie 1,17. Résistance globulaire 58 (H*i*), (H*t*) 36. Cuti —.

Suc gastrique : Avant histamine *Cl*H litre 0,55 ; Acidité totale 1,27. 30 minutes après, *Cl*H libre 3,37, acidité totale 3,72.

La radiographie du squelette ne montre aucune anomalie du côté des membres, seule la table externe de la voûte cranienne est augmentée d'épaisseur et un peu feuilletée. La selle turcique est très petite et fermée.

Ponction sternale : Poly 2 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 4 ; promyélo 1,5 ; lympho 30 ; monocytes 2 ; plasmocyte 1 ; hémohistiocytes 3 ; hémocytoblastes

2,5 ; promégaloblastes 3 ; mégaloblastes 9 ; normoblastes 40. Moëlle active avec 15 à 20 éléments par champ.

L'androsthénol est remplacé par des injections de sterandryl (deux par semaine). Les injections d'extrait de foie sont supprimées et on fait de l'estomon.

Les transfusions sont continuées.

Quatre mois plus tard, poids 47 kg. 500 ; taille 1 m. 54 ; G. R. 2.130.000 ; H*b* 60 ; V. G. 1,4 ; G. B. 1600 ; poly 9 ; lympho 51 ; grand lympho 30 ; monocytes 10 ; réticulocytes 2,25 ; plaquettes 20.000.

La puberté s'affirme, la verge et le testicule droit ont grossi. Poils pubiens et à la lèvre supérieure. Rien aux aisselles. Seins toujours gros, pigmentation toujours forte. Transfusion de 100 cc. bien supportée. Durant le mois suivant, quelques jours de fièvre. Le teint de l'enfant est plus clair, la pigmentation moins marquée. Bon fonctionnement digestif. G. R. 3.070.000; H*b* 65 ; V. G. 1,06 ; G. B. 2.200 ; poly 10 ; éosino 1 ; baso 1 ; lympho 82 ; grand lympho 3 ; monocytes 3 ; réticulocytes 1,2 ; plaquettes 75.000.

Ponction sternale : Poly 2 ; éosino 1 ; métamyélo 10 ; myélo neutro 20 ; éosino 1 ; grand lympho 28 ; monocytes 2 ; plasmocyte 0,5 ; hémocytoblaste 1 ; normoblastes 30 (mitoses) ; mégaloblastes 4,5 ; fond peu épais, non granuleux, pas d'hémoblastes. La lame est nettement plus riche qu'aux précédentes ponctions, grosse réaction normoblastique avec mitose. Réaction myéloïde légère pour la première fois. Réaction lymphoïde toujours marquée. On ne peut plus

parler d'aplasie médullaire. On continue le même traitement (3 injections de stérandryl par semaine, les autres jours androsthénol, 2 cuillérées à potage par jour d'estomon.

Note : Nous avons fait prendre des nouvelles sur ce malade et nous avons appris par le docteur Eschbach qui le suivait, qu'il était décédé peu après la parution de l'article de P.-E. Weil. L'anémie avait augmenté et avait fini par emporter l'enfant.

Le troisième cas de P.-E. Weil est une fille unique âgée de 6 ans, qui présente une forte anémie hyperchrome avec hémorragies et une obésité marquée, taille 1 m. 12, poids 17 kg. 600, poids de naissance 2 kg. 300. L'enfant a une santé parfaite jusqu'à l'âge de 5 ans. A l'âge de 6 ans et demi, bronchopneumonie et pendant la convalescence, anémie, purpura. A présenté deux fois de suite du sucre dans les urines. G. R. 990.000 ; H*b* 55 ; V. G. 2,5 ; anisocytose.

Traitement : Extrait de foie sulfarsenol, 5 séances de radiothérapie splénique.

L'enfant est venue au monde avec une pigmentation brune marquée sur tout le corps. Cette pigmentation a beaucoup augmenté depuis le début de la maladie.

Malformation des mains, absence d'opposition des deux pouces. Intelligence normale. Malformation congénitale des muscles.

Traitement par de petites transfusions, ensuite l'enfant n'est plus soignée que par des extraits hépa-

tiques. G. R. 1.270.000 ; H*b* 20 ; V. G. 0,8 ; G. B. 1.400 ; Poly 28 ; éosino 2 ; lympho 67 ; mono 3 ; taille 1 m. 16 ; poids 29 kg. 450.

Mort d'anémie, précédée de fortes hémorragies.

Au sujet du cas deux, P.-E. Weil émet l'hypothèse que l'amélioration clinique du malade suivie par une amélioration de l'image de la moëlle osseuse redevenue plastique a été provoquée par le traitement (extraits thymiques, testiculaires, surtout le propionate de testostérone responsable de l'augmentation des organes génitaux externes et de la diminution de l'obésité). Il ne pense pas que la sécrétion interne du testicule puisse agir sur l'hématopoïese, mais il se demande si l'aplasie médullaire, l'atrophie testiculaire avec nanisme et syndrome adiposo-génital ne sont pas sous la dépendance de lésions du thymus de l'hypophyse, ou même des centres tubériens (ces derniers ne jouent-ils pas un certain rôle dans la production de certaines polyglobulies). Dans son observation il trouve une selle turcique un peu étroite qui pourrait faire penser à une anomalie pituitaire.

Note : Nous avons soumis notre malade à un traitement par extraits testiculaires mais nous n'avons observé aucun résultat.

Les observations que nous venons de décrire offrent de très grandes analogies avec la nôtre. Mais est-il possible de la classer dans le cadre d'une affection déjà connue ?

L'Anémie de Biermer

C'est une maladie d'extrême rareté chez l'enfant, mais cependant il en a été décrit des cas certains ; entres autres deux observations de Naegeli ; Debré, une observation.

Elle est caractérisée par une diminution des hématies associée à une hyperchromie entraînant une augmentation de la valeur globulaire. A l'examen du sang on constate la présence de cellules rouges de la série embryonnaire : les mégaloblastes ; une légère leucopénie avec neutropénie discrète. Symptôme également essentiel : achylie et anachlorhydrie. En outre, l'anémie pernicieuse de Biermer est une anémie hémolytique avec augmentation du taux de la bilirubinémie. Ce qui confirme la réalité de cette anémie c'est l'action immédiate du traitement par hépatothérapie.

Dans notre observation nous trouvons sans doute une diminution du nombre des globules rouges avec hyperchromie et augmentation de la valeur globulaire. Dans quelques examens de la lame, il a été même noté de l'anisocytose et de la poïkilocytose. Les mégaloblastes n'ont jamais été vus sur les étalements sanguins. Nous avons pratiqué un prélèvement de liquide gastrique renfermant de l'acide chlorhydrique actif ; d'autre part, le taux de la bilirubine dans le sang est tout à fait normal : il s'élève à 14 mmgr. révélant ainsi l'absence d'hémolyse. Enfin, pour terminer tous les essais de traitements par extraits de foie n'ont donné aucun résultat, il n'y a eu aucune

amélioration à la suite de l'ingestion presque permanente de préparations hépatiques.

Sur ces données, il paraît donc certain que l'on puisse éliminer ce diagnostic.

L'Anémie aplastique

L'anémie aplastique communément décrite a un début très rapide et une évolution aiguë, le tableau clinique en est constitué en quelques semaines. Elle est caractérisée par une anémie progressive, profonde, avec peu ou pas de splénomégalie, très souvent des hémorragies persistantes et la plupart du temps une issue fatale. Le tableau sanguin indique une grande diminution de tous les éléments dérivés de la moëlle sans aucun signe de régénérescence, chute progressive et rapide des globules rouges atteignant des proportions considérables, l'hémoglobine est diminuée et inférieure à l'unité, l'anisocytose est peu marquée, la poïkilocytose est rare et si elle existe elle est très légère, la polychromatophilie manque complètement, les hématies ponctuées et les réticulocytes manquent aussi, de même que les hématies nuclées. Les globulins sont en nombre diminué et peuvent manquer complètement. La résistance globulaire est normale ou légèrement augmentée. Les leucocytes sont toujours en nombre diminué, cette diminution est rapidement progressive pouvant aller jusqu'à mille et même au-dessous en quelques semaines. Le pourcentage de polynucléaires est fortement abaissé, il tombe souvent jusqu'à 30 et 20 % et moins encore. A côté de

cette granulopénie il existe une lymphocytose mais celle-ci n'est qu'apparente. L'aspiration de la moëlle osseuse ne ramène pas de sang, mais seulement une infime parcelle de suc blanchâtre, l'examen de celui-ci montre de très rares éléments rouges d'aspect normal, aucun élément nucléé, des hématoblastes très rares ou absents, quant aux éléments de la série blanche, ils sont pauvrement représentés. Le temps de coagulation est normal ou très légèrement retardé, le temps de saignement est légèrement augmenté. Il y a irrétractilité du caillot. L'évolution se fait rapidement vers la mort, la durée totale de la maladie est de quelques semaines, quelques mois au maximum. Il n'y a pas de rémission, le malade pâlit, s'affaiblit progressivement et meurt par anémie ; des hémorragies raccourcissent souvent la durée de l'évolution. La guérison n'est pas absolument impossible et quelques cas ont été signalés après transfusions, injections sous-cutanées d'adrénaline, injection de moëlle osseuse.

Au point de vue anatomo-pathologique, la moëlle est jaune et graisseuse au niveau de la diaphyse comme de l'épiphyse, de même que dans la moëlle des os courts. La rate est remarquable par la surcharge de pigments ferriques, attestant un processus hémolytique. Elle peut être atrophiée.

Dans notre observation, il y a une forte ressemblance dans les symptômes. La moëlle osseuse en effet paraît semblable à celle que l'on rencontre dans l'anémie aplastique, le temps de coagulation est légè-

rement augmenté, le temps de saignement, lui, l'est assez fortement, le caillot également est irrétractible, la résistance globulaire est aussi normale. Tous ces symptômes concourent en faveur du diagnostic d'anémie aplastique, mais ne concordent pas : l'augmentation de la valeur globulaire qui dans notre cas est supérieure à l'unité, l'âge du sujet, l'anémie aplastique se rencontrent surtout entre 10 et 30 ans, cependant il en a été signalé quelques cas en dessous de cet âge. Le début de la maladie (dans notre observation, le malade a présenté, dès le début de son existence, une pâleur cireuse, ce qui implique une évolution excessivement lente).

Le diagnostic d'anémie aplastique toxique est également à éliminer, l'enfant n'ayant jamais eu de traitement à l'arsénobenzol ou autre médication susceptible de provoquer une aplasie médullaire.

L'Anémie de Cooley

Elle frappe les enfants des populations méditerranéennes, s'accompagne d'érythroblastose, de facies mongoloïde avec splénomégalie, hépatomégalie et altérations osseuses. Or, dans notre observation, nous ne trouvons aucun de ces symptômes.

L'Anémie ostéoscléreuse d'Albers-Schönberg

Cette anémie débute dès l'enfance, elle est progressive ; il y a hypertrophie des ganglions et de la rate avec condensation du tissu osseux : symptômes qui manquent dans notre cas.

L'érythroblastose

L'absence d'érythroblastes et de splénomégalie nous permet de ne pas insister plus longtemps sur ce diagnostic.

L'agranulocytose

Dans cette maladie, le début est en général brutal, le tableau dominant est le syndrome toxi-infectieux elle touche essentiellement les éléments granuleux, l'évolution en est généralement très rapide. Les signes cliniques et de laboratoire ne peuvent concorder en vue d'une identification de notre observation avec l'agranulocytose.

Il pourrait peut-être s'agir d'une réticulo endothéliose ?

Jusqu'à présent les observations sont peu nombreuses, mais de celles qui ont été publiées, il nous faut retenir les signes essentiels des cas de réticuloses histocytaires aiguës. L'âge des sujets est très variable. Beaucoup d'observations ont trait à des enfants du premier âge, mais d'autres affectent des adultes et mêmes des personnes âgées. L'asthénie, l'anémie et l'anorexie qui marquent le début sont rapidement suivies d'une élévation de température. La fièvre est notée dans toutes les observations, le plus souvent irrégulière. Dans les premiers examens, l'affection se présente comme une splénomégalie fébrile avec anémie et participation hépatique. Les ganglions du cou, des aines, des aisselles, sont souvent appréciables et

augmentent progressivement de volume. Cependant le syndrome adénique reste quelquefois au second plan, il peut être même absent. L'anémie de degré variable est toujours nette, orthochrome ou légèrement hyperchrome. Elle baisse au cours de l'évolution. Le chiffre des globules blancs, parfois sensiblement normal est le plus souvent abaissé. La formule sanguine peut être normale. En général, il y a granulopénie avec mononucléose, soit lymphocytose, soit monocytose. Le taux des plaquettes est souvent abaissé. Les temps de saignement et de coagulation sont peu modifiés. Beaucoup d'observations font état de phénomènes hémorragiques: purpura épistaxis. L'évolution est rapide et fatale, la mort survient au bout de quelques semaines ou de quelques mois.

Notre observation offre sans doute quelques ressemblances avec le tableau de la réticulose histiocytaire aiguë, en particulier l'image sanguine : anémie orthochrome et même hypochrome, diminution des globules blancs avec prédominance du nombre des lymphocytes, les hémorragies sont constatées, la fièvre également. Cependant, nous ne pouvons retenir ce diagnostic : en effet, un des symptômes essentiels de la description clinique est la splénomégalie qui est toujours très marquée, or chez l'enfant que nous suivons, nous n'avons jamais remarqué un hypertrophie de la rate. Sur l'absence de ce signe important, il nous est permis d'éliminer ce diagnostic.

Nous pensons donc que nous ne pouvons pas faire rentrer notre observation dans le cadre des affections connues et classées de façon définitive.

Pour l'instant, les cas décrits par Fanconi, Uehlinger, P.-E. Weil et le notre, se rapprochent entre eux par :

1°) L'image sanguine :

Nous nous trouvons dans tous les cas cités en présence d'une anémie profonde, anémie portant non seulement sur les globules rouges, mais encore sur les globules blancs où nous notons une forte diminution du pourcentage des éléments de la série granuleuse. Le nombre des plaquettes est très inférieur à la normale.

L'hyperchromie est de règle. La poïkilocytose, l'anisocytose est constatée, de sorte que cette anémie paraît se rapprocher en certains points de l'anémie de Biermer (Fanconi en effet a présenté son observation comme une anémie d'aspect pernicieux).

La ponction de la moëlle osseuse a montré lorsqu'elle a été pratiquée une moëlle totalement aplastique.

Des hémorragies se rencontrent dans tous les cas, elles sont mêmes précoces, ce sont elles qui souvent marquent le début de la maladie.

Les enfants ont une fragilité vasculaire très prononcée et se font des ecchymoses avec une extrême facilité. Le signe du lacet se montre presque toujours positif.

Le temps de saignement est augmenté.

Le temps de coagulation est normal, en certains cas, augmenté dans d'autres.

La rétraction du caillot est en général faible ou même totalement absente.

La résistance globulaire est toujours normale, on ne note jamais de diminution.

La rate n'est jamais augmentée de volume.

Il n'y a pas d'augmentation des ganglions.

2°) Les malformations congénitales :

Elles sont constantes, mais plus ou moins accusées. Les trois malades de Fanconi ont des malformations peu prononcées, dans le cas 3, malformation de l'oreille (tragus absent). Par contre, dans l'observation d'Uehlinger, le cas 3 de P.-E. Weil et le notre, nous remarquons une absence d'opposition des deux pouces et même Uehlinger fait remarquer l'absence du pouce droit chez son malade ; à l'autopsie de ce dernier on a remarqué l'absence du rein, de l'uretère, de la vésicule séminale et du testicule du côté droit ; le rein restant présente deux bassinets. Dans notre cas, nous notons l'absence d'un os du carpe : le trapèze et une malformation de la 5e vertèbre lombaire.

L'ectopie testiculaire est souvent remarquée, les testicules sont plus petits que normalement.

3°) La pigmentation :

Celle-ci se retrouve dans toutes les observations, elle est remarquée dès la naissance. Chez le malade que nous présentons, une tache pigmentée siégeant à

la face supéro-interne de la cuisse gauche ne serait apparue aux dires des parents qu'au cours de la croissance de l'enfant : une ecchymose aurait été suivie par cette pigmentation brune. Un fait remarquable est que cette pigmentation augmente avec l'intensité de l'anémie, il semble que cette augmentation soit due simplement au fait que la pâleur due à l'anémie fait ressortir d'une façon plus manifeste ces taches.

4°) L'évolution :

Elle est toujours mortelle, quelquefois elle est assez rapide, d'autres fois il y a des phases de rémission même assez longues.

Dans notre observation, le petit malade ne doit sa survie qu'à la pratique répétée des transfusions sanguines.

Nous ne retrouvons pas dans les cas que nous citons cette forte hypotrophie que présente notre malade. Fanconi cependant, note un faible retard pondéral et statural chez ses patients.

Pathogénie

Au point de vue pathogénique, Fanconi et P.-E. Weil avaient été frappés par l'association de ce syndrome hématique et de troubles endocriniens. Fanconi et Uehlinger, au cours de leurs autopsies ont trouvé des glandes vasculaires intactes, sauf des testicules hypoplasiques et une forte involution du thymus. P.-E. Weil pensait même que le traitement par les extraits glandulaires poursuivi pendant trois ans

avait eu une action certaine non seulement sur le syndrome adiposogénital mais encore sur l'évolution de l'anémie qui, d'aplastique, était devenue plastique. Seulement, comme nous l'avons déjà cité, les renseignements pris au sujet de ce malade nous ont appris qu'il avait finalement succombé à son anémie peu de temps après. En faveur d'un trouble glandulaire, il faut noter le syndrome adiposo-génital du cas 2 de P.-E. Weil. L'hypotrophie que nous remarquons chez notre malade est-elle due à un trouble glandulaire ou à une insuffisance de la moëlle osseuse ? La pigmentation elle-même, est-elle due à un trouble endocrinien ou à dysfonctionnement du système réticulaire et endothélial ? Autant de questions qui restent posées.

CONCLUSIONS

1° Nous venons de décrire l'observation d'un malade âgé de 10 ans et atteint d'une anémie grave, nous amenant à discuter la place qu'une telle anémie peut occuper.

2° L'existence de cas analogues dans la littérature nous permet de rapprocher la maladie présentée par notre malade des observations décrites par FANCONI, UEHLINGER et P.-E. WEIL.

3° Il ne semble s'agir ni d'anémie pernicieuse, ni d'anémie aplastique, ni de réticulo-endothéliose. On est en présence d'anémie grave accompagnée de malformations diverses. L'examen du sang et des organes hématopoïétiques ne permet de relever aucun caractère spécifique.

4° C'est pour cette raison que nous avons cru devoir, mais avec des réserves, faire rentrer notre observation dans le syndrome de FANCONI.

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
de Strasbourg,
André Forster.

Vu :

Le Président de Thèse,
Rohmer.

Vu et Permis d'imprimer :

(Clermont-Ferrand, le 24 novembre 1944.)

Pour le Recteur de l'Académie de Srasbourg
André Forster,
Vice-Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

HEUYER, HUREZ, M^me^ DAUPHIN. — Myélose aplasique avec infantilisme et malformations. (Syndrome de Fanconi.) (*P. M.* du 8 juillet 44.)

FANCONI. — Familiare infantile perniciosaartige Anämie. (*Jahrbuch für Kinderheilkunde* 1927, p. 267).

FANCONI (G.). — Die Verschiedenen Formen der primaren hämolytischen Anämien ; die hyperchrome Elliptozytenanämie und ihre Differentialdiagnose gegenüber der Perniziosa und der Kugelzellanämie. (*Arch. f. Kinderh.* 117, 1-32, 1939.)

WEIL (P.-Emile). — Myélose aplasique infantile familiale avec atrophie testiculaire, contribution à l'étude de la maladie de Fanconi. (*Bull. et mem. de la Sté méd. des Hôp. de Paris*, n° 6, 21-2-38, s. du 11-2-38. 54, 275-278.)

WEIL (P.-Emile). — Myélose aplasique infantile familiale avec malformations et troubles endocriniens. Contribution à l'étude du syndrome de Fanconi. (*Le sang*, n° 4, 1938, 12, 369-389.)

UEHLINGER. — *Klinische Wochenschrift*, 6 avril 1929.

BOYD (J.-D.) et STEARUS (G.). — Late rickets ressembling Fanconi syndrome. (*Am. J. Child.* 61, 1012-1022, mai 1941.)

DEBRÉ. — Anémie pernicieuse de l'enfant. (*Revue Française de Pédiatrie*, 1939, 1940, XV, n° 6.)

CATHALA (J.) et BOULANGER (P.). — Nosologie de la réticulose histiocytaire à évolution maligne. (*Presse médicale,* 10 mai 1941.)

SÉZARY. — Classification des réticulo-endothélioses. (*Presse médicale,* 21 juin 1941.)

MARIE (Julien), NORMAND (E.), MALLET (R.) et SALET (J.). — La réticulose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson, variété clinique nouvelle de la réticulo-endothéliose. (*Presse médicale,* 21 octobre 1941.)

Imprimerie de Persan-Beaumont, 80, av. Wilson, Persan.
Dépôt légal année 1945, 1er trimestre, n° 16.913-2.